UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNÉE 1947 N° 68

Contribution à l'Étude des Résultats de la Pénicillinothérapie dans les Cas Observés au Centre de Pénicillinothérapie de Toulouse

Directeur : Professeur DUCUING

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1947

PAR

HENRI BERDUCOU

Diplômé de Médecine Légale et Psychiâtrie

Diplôme de Médecine du Travail et d'Hygiène Industrielle

MEMBRES DU JURY

MM. DUCUING — *Président.*

MOREL, DAMBRIN P. — *Assesseurs.*

GRIMOUD, LAPORTE — *Suppléant.*

TOULOUSE

IMPRIMERIE MODERNE

22, rue Sainte-Ursule, 22

1947

UNIVERSITE DE TOULOUSE
FACULTÉ MIXTE de MÉDECINE et de PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN ..... MM. CALVET
ASSESSEUR ..... LEFEBVRE
Doyens honoraires ..... BARDIER, GORSE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. DALOUS	MM. RISPAL	MM. MOOG	MM. MAURIN
ESCAT	LAFFONT	MERIEL	RIBAUT
	ARGAUD	CAUBET	SERR

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et psychiatrie ..... MM. RISER
Clinique médicale ..... TAPIE (J.), ROQUES
Clinique obstétricale ..... GARIPUY
Physiologie ..... SOULA
Clinique chirurgicale du cancer ..... DUCUING
Physique biologique et médicale ..... BUGNARD
Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques ..... NANTA
Chimie et Toxicologie ..... BRUSTIER
Pathologie générale et médecine expérimentale ..... SENDRAIL
Clinique chirurgicale et gynécologique ..... LEFEBVRE
Anatomie ..... VALLOIS, CLERMONT
Histoire naturelle ..... DELAS
Clinique médicale infantile et puériculture ..... SOREL R.
Pharmacie ..... CAUJOLLE
Pathologie interne ..... MOREL
Bactériologie, hygiène et médecine sociale ..... ANDRIEU
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..... BOULARAN
Clinique des Maladies des Voies urinaires ..... FABRE (P.)
Matière médicale ..... VINCENT
Hydrologie thérapeutique et Climatologie ..... MÉRIEL
Anatomie Pathologique ..... FABRE (J.)
Clinique Oto-rhino-laryngologique et Chirurgie Maxillo faciale ..... CALVET
Clinique ophtalmologique ..... CALMETTES
Chimie Biologique ..... MONNIER
Médecine légale et Médecine du Travail ..... PLANQUES
Histologie et Embryologie ..... BROUSSY

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Physiologie ..... M. BAISSET, Obstétrique ..... GUILHEM, Anatomie ..... COULOUMA

AGREGES EN EXERCICE

Anatomie ..... MM. LAZORTHES
Histologie ..... BIMES ch. f.
Médecine ..... GADRAT, DARNAUD, GERAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.)
Chirurgie ..... VIRENQUE, GRIMOUD, RIEUNAU, DIEULAFE, DAMBRIN (P.)
Ophtalmologie ..... DEODATI
Chimie Médicale ..... VALDIGUIÉ (P.)
Physique médicale ..... MARQUES
Pharmacie ..... COUTURIER
Chimie Générale Pharmaceutique ..... BLANC
Histoire Naturelle Pharmaceutique ..... Mme DULUCQ-MATHOU

COURS COMPLEMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes ..... MM. GARIPUY
Cours d'anat. physiol. et pathol. aux élèves sages-femmes ..... GUILHEM.
Chimie pathologique ..... VALDIGUIE (P.)
Chimie biologique ..... VALDIGUIE (P.)
Chimie minérale ..... BLANC
Stomatologie ..... CADENAT
Physique pharmaceutique ..... AUVERGNAT
Dermatologie et Syphiligraphie ..... BAZEX
Législation pharmaceutique ..... BOUISSET
Microbiologie ..... BOUISSET
Clinique de la Tuberculose ..... MOREL L., DAMRRIN (P.)
Parasitologie ..... LASSERRE
Botanique et Cryptogamie ..... Mme DULUCQ-MATHOU
Chimie analytique ..... MM. BLANC
Hydrologie et géologie ..... ASTRE
Médecine Sociale et du Travail ..... BOUNHOURE
Anatomie médico-chirurgicale ..... THOMAS
Pharmacodynamie ..... BONHOURE
Bactériologie et Hygiène ..... LAPORTE
Urologie ..... LHEZ
Ophtalmologie ..... DEODATI
Neuro-Chirurgie ..... LAZORTHES
Oto-Rhino-Laryngol ..... CLAUX
Secrétaire de la Faculté ..... DUCROS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891).

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE et de PHARMACIE

ANNÉE 1947 N° 68

Contribution à l'Étude des Résultats de la Pénicillinothérapie dans les Cas Observés au Centre de Pénicillinothérapie de Toulouse

Directeur : Professeur DUCUING

THÈSE

Pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement en Juillet 1947

PAR

HENRI BERDUCOU

Diplômé de Médecine Légale et Psychiâtrie

Diplôme de Médecine du Travail et d'Hygiène Industrielle

MEMBRES DU JURY	MM. DUCUING	*Président.*
	MOREL	*Assesseurs.*
	DAMBRIN P.	
	GRIMOUD	
	LAPORTE	*Suppléant.*

TOULOUSE

IMPRIMERIE MODERNE

22, rue Sainte-Ursule, 22

1947

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

Ravi trop tôt à notre affection.

A MA MÈRE

Bien faible témoignage de ma reconnaissance infinie.

A MES AINÉS

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MES MAITRES

A MON MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUCUING

Professeur de Clinique Chirurgicale,
Directeur du Centre Anti-Cancéreux de Toulouse.

Dont l'immense savoir ne fait jamais oublier la bonté.

Et qui m'a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

A MON JURY DE THÈSE :

MONSIEUR LE PROFESSEUR MOREL

Professeur de Pathologie Interne à la Faculté

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. DAMBRIN

Professeur agrégé à la Faculté

MONSIEUR LE PROFESSEUR GRIMOUD

Professeur agrégé de chirurgie

MONSIEUR LE PROFESSEUR LAPORTE

Professeur agrégé à la Faculté

Hommage de respectueuse gratitude.

AU DOCTEUR PAUL FICAT

Chef de Clinique Chirurgicale à la Faculté.

Qui m'a inspiré ce travail et m'a prodigué ses précieux conseils pour en mener à bien l'élaboration.

Tous mes remerciements.

INTRODUCTION

La découverte des sulfamides il y a quelques années, fit naître un grand espoir dans le milieu médical, mais déjà leur crédit diminuait par la connaissance de leurs imperfections, quand une nouvelle acquisition de la thérapeutique anti-infectieuse, la Pénicilline, réveilla l'intérêt général. Aussi bien, donna-t-elle lieu à de nombreuses publications.

L'objet de ce travail ne sera donc pas d'ordre historique, chimique ou biologique, car tout a été à peu près dit à ce sujet et nous ne pourrions, dans ce cas, que faire œuvre de compilation ce qui n'est pas le but de cette thèse.

Nous voulons surtout exposer des faits cliniques et faire le bilan de vingt mois de pénicillinothérapie, notre expérience portant sur 515 cas.

Pour cette raison, nous ne donnerons pas de bibliographie, nous nous contenterons de donner les références des auteurs cités dans ce travail.

La Pénicilline étant une découverte des Alliés, ceux-ci ont pu l'expérimenter bien avant nous, par suite des circonstances de guerre et ont déjà publié

d'importants travaux sur les résultats qu'ils en avaient obtenus; mais il n'est pas sans intérêt d'apporter à notre tour nos résultats, car c'est de la confrontation de toutes les statistiques internationales que naîtront les indications précises et les limites de la pénicillinothérapie.

Nous tenons à remercier ici, M. le Professeur Ducuing, qui nous a donné toutes facilités de recherches et a eu l'obligeance de mettre à notre disposition les observations du Centre Chirurgical de Pénicillinothérapie de la Région toulousaine qu'il dirigeait depuis son institution le 13 décembre 1945, de même que les observations concernant les traitements par la Pénicilline prises ultérieurement dans son Service de Clinique Chirurgicale générale après la dissolution de ce Centre.

EXPOSÉ DU PLAN

1° Nous indiquerons rapidement dans un premier chapitre, les différents modes d'utilisation de la pénicilline qui furent mis en œuvre au cours des traitements faisant l'objet de ce travail;

2° Puis nous exposerons les faits cliniques; pour cela, nous classerons nos observations d'après les systèmes ou appareils atteints, c'est-à-dire que nous envisagerons successivement :

— Les infections osseuses;
— Les infections des parties molles;
— Les infections gynécologiques;
— Les infections des séreuses;
— Les infections post-opératoires.

Généralement, dans les travaux analogues, dont nous avons pris connaissance, l'action de la pénicilline est étudiée d'après le germe en cause; cette classification bactériologique parait excellente pour un travail de laboratoire, mais l'expérience nous a montré que la réalité clinique était loin d'être superposable aux résultats de l'expérimentation, comme nous en verrons une preuve à propos des infections

à staphylocoques. Il n'en demeure pas moins que la connaissance du germe, chaque fois que cela est possible, doit être au premier plan de la préoccupation du clinicien. Pour chaque groupe d'affection, nous ferons une étude analytique et clinique;

3° Dans un troisième chapitre, nous donnerons quelques déductions thérapeutiques en commentant les résultats globaux;

4° Nous le ferons suivre d'un court chapitre, où nous préciserons les indications de la pénicillinothérapie.

Une conclusion terminera ce travail mettant en relief les gains obtenus, les restrictions qu'il convient d'y apporter et la place que doit tenir la pénicilline dans la thérapeutique anti-infectieuse.

I. UTILISATION DE LA PENICILLINE

Nous envisagerons successivement : la présentation, les voies d'introduction, les doses de pénicilline employées et les inconvénients qui peuvent découler de son emploi.

La pénicilline utilisée était de la pénicilline anglaise ou américaine, présentée sous forme de poudre cristalline d'une couleur allant de l'orangé au rouge brique, en flacons de 100.000 ou 200.000 unités, conservés en glacière à + 4°.

La dilution mère se fait avec 10 ou 20 centimètres cubes d'eau distillée ou de sérum physiologique. On peut, au moment de l'emploi, faire une deuxième dilution de 1 centimètre cube dans 5 à 10 centimètres cubes de sérum physiologique. Chaque centimètre cube de la solution mère équivaut donc à 10.000 unités de pénicilline.

Les solutions isotoniques de pénicilline ne sont pas agressives pour les tissus organiques quels qu'ils soient; aussi peut-on l'employer de diverses façons sans dommage pour l'organisme :

— Par voie sous-cutanée, l'injection est douloureuse et la concentration sanguine est insuffisante: son taux étant de 0,007 unité, deux heures après l'injection; aussi n'a-t-elle pas été employée;

— La voie endoveineuse fut réservée : soit aux traitements d'attaque, quand il y avait urgence d'obtenir rapidement le taux d'efficacité de la concentration sanguine, le traitement d'entretien se faisant ensuite par voie intramusculaire, soit aux formes septicémiques.

Car bien que très active, elle a comme inconvénients de la répétition des piqûres : la sclérose des veines, pouvant aller jusqu'à la trombophlébite, et la rapidité de son élimination : plus de la moitié de la dose étant éliminée par des urines dans l'heure suivant l'injection. On peut utiliser cette voie, soit sous forme de piqûres répétées toutes les deux ou trois heures, soit sous forme de perfusion continue, soit, et c'est ce qui est le plus souvent employé en chirurgie sous forme de transfusions pénicillinées de sang total (sang rouge) ou de plasma (sang blanc) suivant que l'infection s'accompagne d'hémorragie ou de choc.

— La voie intraartérielle, pratique et sans danger, est utilisée dans les cas d'infection des extrémités des membres;

— La voie intraséreuse : articulaire, pleurale, méningée, péritonéale, est d'usage courant dans les infections localisées des séreuses;

— La voie intramusculaire, méthode la plus couramment employée, qui est la base du traitement général.

Les doses préconisées sont également très variables. La pénicilline, ne devant sa toxicité qu'à celle de ses cathions (pénicillinate de sodium), est pratiquement atoxique et l'on a pu en injecter des quantités considérables sans ennuis. C'est là une supériorité incontestable sur les sulfamides et une qualité essentielle : la pénicillinothérapie est une thérapeutique bénigne.

De là, les divergences des auteurs, certains étant partisans de doses massives d'autres de doses modérées. Nous croyons que les fortes doses ont peut-être des indications spéciales. La dose standard en usage au centre de pénicillinothérapie de la région toulousaine fut de 20.000 unités intramusculaires toutes les trois heures, soit 160.000 unités par vingt-quatre heures, sous réserve de modifier cette dose suivant l'évolution de la maladie. Ce rythme d'injections quotidiennes est nécessaire si l'on veut maintenir dans le sérum un pouvoir bactériostatique efficace et c'est là l'inconvénient majeur de la pénicillinothérapie présentée sous sa forme actuelle; il arrive parfois que les malades demandent la suppression du traitement, plutôt que de se plier à cet esclavage qui les prive d'un repos et d'un sommeil dont ils ont tant besoin.

Le seul moyen qu'on avait de soulager le patient était d'espacer le nombre d'injections en augmentant la dose, ce qui nécessitait par exemple quatre injections de 100.000 unités à six heures d'intervalle et exigeait 400.000 unités au lieu de 160.000 par vingt-quatre heures pour le même résultat thérapeutique.

Pour obvier à cet inconvénient et pour permettre une élimination plus lente, un gros progrès vient d'être réalisé avec la pénicilline retard : c'est une émulsion de pénicilline dans un mélange de cire d'abeilles et d'huile d'arachide, dont une injection de 300.000 unités maintient un taux de 0,078 à 1,25 unité de pénicilline par centimètre cube de sang. Or, on sait que depuis les travaux de LEVADITI, que le seuil d'efficacité est de 0,156 unité Oxford par centimètre cube de sang.

L'élimination du produit ainsi présenté dure trois à quatre jours. Il est préparé en flacons de 5 centimètres cubes ou en ampoules seringues de 1 centimètre cube (300.000 unités par centimètre cube). Il faut tiédir le mélange avant l'emploi, on peut aussi faire l'émulsion extemporément. Ce produit est attendu dans le commerce (type spécilline retard).

Signalons une autre technique pour obtenir un retard à l'élimination de la pénicilline, qui consiste en l'administration de Subtosan-retard; ce produit permettant de ne faire qu'une injection toutes les

six heures a été employé en particulier dans les infections à gonocoques.

Signalons encore un autre progrès visant à diminuer la thermolabilité du produit : il s'agit de la pénicilline cristallisée stable, qui se présente en poudre cristalline blanche dans des flacons de 200.000 unités pouvant se conserver active pendant un an à la température de la chambre (M. DIDIER-HESSE, *L'Hôpital*, décembre 1946, n° 545, page 217).

Le type en est dans le commerce la Spécilline G.

Mais pour faire une expérimentation objective de ces produits, il faudrait posséder une méthode pratique de dosage. On utilise actuellement pour connaitre la teneur des milieux organiques en pénicilline (taux sanguin, élimination urinaire), les mêmes méthodes que celles utilisées pour connaître la teneur des échantillons. Ces méthodes sont basées sur des tests biologiques; les plus courants sont :

a) La méthode de HEATLEY, dite d'Oxford. Elle consiste à mesurer le diamètre de la lyse d'une culture de staphylocoque doré sur gélose autour de tubes semi-capillaires, formant godets et contenant la pénicilline; une quantité de liquide qui inhibe en dix-huit heures une zone de 24 mm. de diamètre contient une unité de pénicilline;

b) Méthode des dilutions progressives. Elle fut utilisée par FLEMING. L'unité Oxford est la plus petite quantité en poids de pénicilline qui, dissoute dans 50 centimètres cubes de bouillon peptoné, en-

trave la culture d'une souche étalon de staphylocoque.

On peut également citer les méthodes : d'HEILMAN sur le pneumocoque IV; de WILSON plus rapide avec les streptocoques hémolytiques A et B; la méthode respiromètrique utilisée par LEVADITI, où l'on enregistre l'effet antibiotique de la pénicilline sur les microbes grâce au photomètre à cellule électrique de BONET-MAURY et WALEN.

Ces méthodes réclament du temps, un matériel et un personnel spécialisé. L'avenir appartient à la chimie; à l'heure actuelle la synthèse de la pénicilline a été réalisée, et il est à espérer que nous aurons rapidement à notre disposition une méthode chimique pratique, qui permettra grâce à une simple réaction de faire des dosages plus rapidement. Cela facilitera beaucoup le travail du clinicien.

De petits incidents surviennent parfois qu'il faut savoir rattacher à la pénicilline, car celle-ci malgré son absence de toxicité, peut se comporter dans certains cas comme un véritable antigène entraînant toute la gamme des réactions d'hypersensibilité.

Des céphalées et crampes musculaires peuvent s'observer; plus rarement, nous avons observé de l'urticaire soit localisée sous forme de placards urticariens, prurigineux dans la région de l'injection, soit généralisée ce qui est beaucoup plus rare, cette manifestation apparaissant en cours de traitement, de même des érythrodermies ont été signalées.

Il faut noter aussi la possibilité de l'apparition secondaire d'un syndrome anaphylactoïde, rappelant la maladie du sérum du neuvième jour, avec œdème de la face, crampes abdominales, douleurs et tuméfactions articulaires surtout à la main, épisode subfébrile.

Rappelons la douleur cuisante au point d'injection parfois rapportée à distance après des doses massives (100.000 unités).

On a encore signalé des phénomènes d'ordre toxique d'irritation cérébrale ou médullaire et des névrites (nerf péronier en particulier) et enfin des épididymites dont la pathogénie reste inexpliquée.

Mais on ne relève jamais dans les cas traités une cause d'arrêt du traitement.

Une notion spéciale doit être précisée : il s'agit de la réaction fébrile initiale. Car si l'on observe fréquemment une chute immédiate de la température sous l'effet de la pénicilline, dans certains cas elle persiste pendant deux à trois jours identique ou même plus élevée avant d'amorcer sa descente et malgré cela on voit tous les autres symptômes s'amender. Il convient donc de ne parler d'échec ou de n'augmenter la dose qu'après avoir suffisamment attendu l'effet de la thérapeutique en interprétant judicieusement l'ensemble du tableau clinique. A quoi cela est-il dû ? Impuretés pyrétogènes, action propre de la pénicilline ? Il est difficile de résoudre le problème.

II. ETUDE ANALYTIQUE ET CRITIQUE DES OBSERVATIONS

Nous ne reproduirons pas *in extenso* toute notre liste d'observations, ceci serait monotone et sans intérêt; mais nous essaierons de donner une vue d'ensemble en indiquant les chiffres globaux des cas observés pour chaque affection, nous les diviserons ensuite suivant la qualité des résultats obtenus, d'après le plan : échecs, guérisons, améliorations.

D'emblée, nous définirons ce que nous entendons par ces termes; nous appellerons guérisons, les cas où la pénicilline pratiquement seule a permis d'obtenir la guérison totale et définitive de tous les signes pathologiques envisagés d'après les trois critères : clinique, anatomique et radiologique.

Nous appellerons échecs, les cas où la pénicilline est restée absolument sans effet de quelque nature que ce soit sur l'évolution de la maladie qui a suivi son cours sans avoir été influencée.

Les améliorations seront tous les cas intermédiaires où la pénicilline nous apparait comme un adju-

vant utile sinon indispensable à la thérapeutique chirurgicale.

Dans chacun de ces trois paragraphes, nous donnerons en résumé les observations dont l'intérêt clinique illustrera de façon nette l'action de la pénicilline sur une affection donnée.

SEPTICEMIES

Les travaux traitant de l'action thérapeutique de la pénicilline débutent généralement par ce chapitre et les diverses septicémies y sont classées de par le germe en cause. Dans le cas particulier, cette classification bactériologique est la seule logique et illustre bien l'action de la pénicilline. Nous ne traiterons pas cette question car n'étaient adressées au Centre Chirurgical de Pénicillinothérapie que des septicémies avec localisations susceptibles de nécessiter une intervention.

Nous les retrouverons donc au cours des différentes affections que nous aurons envisagées.

INFECTIONS OSSEUSES

A) Ostéomyélites aigües.

Nous relevons douze cas qui se répartissent comme suit :

— Huit ostéomyélites aigües de l'extrémité supérieure du tibia;

— Deux ostéomyélites aigües du fémur (extrémité inférieure) ;

— Une ostéomyélite aigüe de l'extrémité inférieure de l'humérus ;

— Une ostéomyélite aigüe du bassin.

Nous ne notons qu'un échec qui indique très bien l'action de la pénicilline dans cette affection. Il s'agissait d'une ostéomyélite de l'extrémité supérieure du tibia gauche chez une jeune fille, dont le début remontait à cinq ou six mois, sans signes généraux d'infection avec état général bien conservé, seule une légère température indiquait la septicémie torpide. 1.200.000 unités ont été injectées en huit jours, ce qui n'a nullement empêché le processus local de s'aggraver ainsi qu'en ont témoigné les examens radiographiques.

Ceci prouve que la pénicilline n'a aucune action sur le facteur osseux quand le foyer de nécrose est déjà bien formé. L'évolution anatomoradiologique n'est pas dans la plupart des cas transformée, nous retrouverons cette notion encore mieux mise en valeur dans l'ostéomyélite chronique.

Dans les cas aigus, l'action se concentre essentiellement sur le facteur septicémique du début de l'affection, l'infection sanguine est toujours stoppée et l'état général s'améliore dès les premières injections. Ce qui s'explique aisément : la pénicilline ayant son efficacité maxima sur le microbe qui se trouve

en même temps qu'elle dans le torrent circulatoire, alors que le foyer osseux parfaitement isolé et mal irrigué échappe à son action.

Ceci nous est confirmé par des conclusions identiques qu'exposent les auteurs anglais J. S. Locwood, W. L. White et F. D. Murphy, dans leur article relatif à l'emploi de la pénicilline dans les infections chirurgicales (*Annals of Surgey*, vol. 120).

Dans les onze autres cas, nous relevons six guérisons dont voici deux exemples typiques :

Dans un cas, il s'agissait d'une ostéomyélite aigüe du fémur droit; le malade à son entrée à l'hôpital présentait une température de 40°, des phénomènes douloureux et un empâtement de la cuisse; en onze jours, sous l'effet de 1.860.000 unités, les douleurs ont cessé et l'abcès s'est résorbé.

Un autre malade présentait une ostéomyélite de l'extrémité supérieure du tibia gauche; il entre à l'hôpital avec 40° de température, un pouls à 140, un membre œdématié et rouge. Huit jours après, la température est à 37°, il n'y a pas d'abcédation collecté, on peut seulement noter une légère réaction périostée du tiers supérieur du tibia gauche à l'examen radiologique; la dose totale fut de 1.700.000 unités.

Dans les cinq améliorations, relevons le cas d'une ostéomyélite aigüe de l'extrémité supérieure du tibia droit. Le malade, lors de son admission, présente

une température à 40°5, un état général très atteint, pouls à 160, délire. Huit jours après, on incise un abcès sous-périosté; à l'examen bactériologique direct le pus est exempt de germe, mais la culture indique des colonies de staphylocoques dorés; on draine avec une compresse imbibée de 50.000 unités de pénicilline; huit jours après, nouvelles compresses, plus injection périfocale de pénicilline; quinze jours après, on recommence. Au vingt-cinquième jour, l'état général est excellent; pas de lésions ostéopériosté importante; le malade peut rentrer chez lui, il lui a été fait en tout 1.900.000 unités. La pénicilline a d'une façon indiscutable stoppé la septicémie et beaucoup amélioré les lésions locales.

Il en est de même pour un cas d'ostéomyélite étendue du tibia qui se fistulisa peu après l'admission à l'hôpital.

On incisa et mit à plat un abcès profond avec décollement sous-cutané. Puis, institution d'un traitement pénicilliné par voie générale plus tamponnement des deux cavités principales de l'abcès par mèches imbibées de pénicilline. Bonne évolution locale, état général très amélioré, dose totale : 1.150.000 unités.

Dans tous les cas, l'immobilisation plâtrée fut la règle et le traitement iodosulfamidé fut parfois associé sans qu'on trouvat de différence notable avec les cas où la pénicilline avait agi seule. L'intervention s'est toujours bornée au strict minimum, c'est-

à-dire à l'incision simple de l'abcès. La dose moyenne fut d'environ 1.700.000 unités en 10 à 12 jours.

Il convient d'étudier ici les actions particulières de la pénicilline sur les facteurs de guérison ou d'amélioration.

Action bactériologique.

Chaque fois qu'un abcès a été ponctionné ou incisé, les germes avaient disparu sauf dans deux cas où la culture a pu mettre en évidence de rares staphylocoques; mais aux examens suivants, le pus s'est révélé stérile et d'aspect plus séreux.

Dans un cas, il s'agissait d'un abcès du coude collecté après six jours de traitement avec pus sans germe à l'examen direct et staphylocoques mal colorés à la culture; on injecte 20.000 unités *in loco;* nouvelle ponction huit jours après : même résultat; on injecte à nouveau 50.000 unités de pénicilline *in loco;* une nouvelle ponction est faite huit jours plus tard : la culture reste stérile. Quatrième ponction huit jours après: le liquide est séreux et stérile.

Nous avons vu le deuxième cas exposé au chapitre des améliorations.

Action clinique.

Dans tous les cas, il y eut amélioration rapide de l'état général et chute progressive de la température qui atteignait 37° en cinq à huit jours, sauf dans les formes avec lésions osseuses étendues où la tempé-

rature est restée entre 37 et 38° pendant plusieurs jours ou même plusieurs semaines malgré l'arrêt du traitement pénicilliné. Trois cas particulièrement graves avec température au-dessus de 40° et délire ont présenté une véritable résurrection dès le premier ou deuxième jour et l'on peut dire que le pronostic vital de cette affection a été complètement transformé grâce à la pénicilline.

Action locale.

Dans sept cas on n'a pas pu empêcher la formation de l'abcès sous-périosté mais sur ces sept cas : deux abcès ont rapidement guéri par simple ponctions suivies d'injections locales, cinq abcès ont dû être incisés mais leur guérison fut rapide sauf dans deux cas où il y eut séquestration.

Nous ne croyons pas ainsi que nous le disions plus haut à l'action curatrice de la pénicilline sur le facteur osseux, mais nous pensons qu'elle joue un rôle important dans la prévention des lésions osseuses. C'est dire que la précocité du traitement est susceptible de transformer outre le pronostic vital de l'affection, son pronostic local et surtout son pronostic fonctionnel ultérieur. Néammoins dans la majorité des cas, des lésions radiologiques discrètes sont demeurées malgré une thérapeutique instituée d'emblée; il ne faut les considérer que comme d'inévitables cicatrices. Mais il faut aussi dire que l'ostéomyélite est une maladie à récidives parfois très tar-

dives et que rien ne nous assure que d'ici quelques années, nos cinq guérisons ne feront pas une rechute. Seul le temps sera juge en cette matière.

B) Ostéomyélites chroniques.

Soit vingt-trois cas observés qui se répartissent comme suit : six ostéomyélites chroniques du radius, sept du fémur, une du pied, quatre iliaques, trois de la rotule et deux du tibia.

Nous rangerons dans cette rubrique les ostéomyélites aigües passées à la chronicité et les ostéites d'origine traumatique ou opératoire (plaies de guerre, fractures ouvertes, infectées anciennes).

Elles se présentent sous deux formes cliniques : l'abcès et la fistule qui ne sont que les deux stades d'une même affection dont l'origine est le séquestre ou l'ostéite. Disons d'emblée que deux principes chirurgicaux demeurent : toutes les fois qu'il existe une ostéite il faut la cureter, toutes les fois qu'il existe un séquestre il faut l'enlever; seul, l'abcès peut guérir après ponction suivie d'injection de pénicilline par la même aiguille restée en place.

Nous relevons quatre échecs, cas où la pénicilline est restée absolument sans action. Dans un cas, il s'agissait d'un phlegmon rétrocoecal d'origine appendiculaire drainé par voie latérale externe; une fistule persista sur laquelle le traitement fut sans effet. Après l'ablation de l'appendice, la fistule per-

siste toujours; l'examen au stylet et l'examen radiographique montrent une ostéite marginale iliaque, sur laquelle le traitement pénicilliné échoue encore. Il fut fait en tout 3.040.000 unités. Le malade ne guérit qu'après curetage osseux des lésions. La pénicilline ne fut ici qu'une thérapeutique adjuvente très secondaire. Nous avons un bel exemple d'échec dans le cas d'une malade qui présentait une septicémie torpide à staphylocoque dont le point de départ fut une intervention pour hallux valgus bi-latéral qui fut suivie d'une ostéomyélite des métatarsiens. Depuis, localisations diverses successives à destinées souvent éphémères (péroné, tibia, olécrane-crane), et cela malgré le traitement à la pénicilline. La dernière de ces localisations nécessitant des interventions chirurgicales iterratives : curetage et séquestrectomie, au niveau d'une localisation temporale. Dans ce cas, la pénicilline qui eut une action réelle sur les poussées inflammatoires, n'en eut aucune sur l'infection chronique pas plus que sur sa source originelle.

Tous les autres cas ne furent que des améliorations, telles : une ostéomyélite iliaque chez un blessé de guerre (1914-1918) avec périodiquement réveils infectieux, abcès, douleurs atroces, fièvres, fluxion progressive et irréductible de la jambe droite. Ces abcès ont toujours nécessité l'incision chirurgicale large, avec recherche du pus sous anesthésie générale. Jamais, malgré les traitements employés, sulfamides en particulier, le foyer ne s'est résorbé spon-

tanément, jamais le pus n'est venu à la peau. La pénicilline a raccourci considérablement l'évolution, a localisé l'infection et le pus est venu à la peau sans douleurs et sans fièvre par ponctions suivies d'injections de pénicilline et le malade est reparti stabilisé. La dose fut de 600.000 unités.

Citons également le cas d'un malade atteint d'ostéomyélite du fémur après fracture ouverte, depuis plusieurs mois, cuisse polyfistulisée, suppuration chronique continue, amaigrissement, température hectique. On avait posé l'indication d'une amputation pour garantir la vie du malade, lorsqu'on institua un traitement par la pénicilline. 1.600.000 unités ont permis de tarir pratiquement la suppuration, de supprimer la fièvre et de remonter l'état général. Plusieurs mois après, il existe une pseudarthrose, les fistules sont fermées. La pénicilline a permis de sauver la jambe sinon la vie du malade.

De même, une ostéomyélite de la rotule après cerclage, présente une fistule du genou qui cicatrise sous l'action de la pénicilline mais récidive, et fait une nouvelle cicatrisation sous l'influence du traitement.

Mais il n'existe aucun test clinique ou radiologique permettant d'affirmer la guérison; on ne peut parler que de guérison apparente.

Citons encore un cas de récidive d'ostéomyélite de la jambe gauche. Le malade avait à l'entrée à l'hôpital une température à 39°5 et une hémocul-

ture positive; ce malade, âgé de 33 ans, avait été opéré quatre fois : à 13 ans, à 15 ans (plus greffe osseuse), à 24 ans et à 32 ans. Sous l'effet de l'immobilisation plâtrée et de la pénicilline, la température tombe en six jours et un abcès sous-périosté se fistulise le quatrième jour. Le malade repart, stabilisé, un mois après son entrée. Il a reçu 3.000.000 d'unités.

Ainsi que nous l'avions prévu au chapitre précédent, les résultats de la pénicillinothérapie sont bien moins brillants dans les cas d'ostéomyélite chronique. Nous en avions indiqué la raison qui est l'isolement du foyer infectieux protégé par sa barrière de sclérose s'il s'agit d'une fistule, d'os condensé pour le séquestre.

Néanmoins, la pénicilline nous apparaît comme un adjuvent de premier ordre, jugulant les poussées aigües, stérilisant la flore des fistules et permettant une excision sans danger en prévenant l'essaimage, améliorant l'état général et le pronostic fonctionnel diminuant enfin l'ampleur de l'intervention, et en assurant les suites opératoires, tel le cas cité plus haut où le malade conserva un membre qu'il eut perdu, livré à la seule ressource de la chirurgie.

Ce sont les mêmes conclusions auxquelles arrivent les auteurs déjà cités : Lockwood, Withe et Murphy. Ils conseillent, en outre, de continuer après l'intervention à injecter de la pénicilline localement jusqu'à cicatrisation complète.

Nous ne pouvons parler dans ces cas que de stabilisations, car nous ne savons pas s'il y aura des récidives.

C) Arthrites aigües.

Soit dix-sept cas observés, dont sept arthrites de la hanche, deux du poignet et huit du genou.

Nous notons trois échecs: l'un d'eux était un malade entré pour arthrite du genou compliquée de septicémie grave d'origine staphylococcique. Malgré 1.400.000 unités, ce malade subit une incision latérale suivie le lendemain d'une nouvelle incision avec drainage, mais l'évolution de la maladie commanda ultérieurement une résection du genou qui dut être suivie de l'amputation afin de sauver la vie du malade. Ce n'est qu'après cette dernière intervention que la température qui s'était jusque là maintenue au-dessus de 38°, redevint normale et que l'état général s'améliora. On ne peut parler ici d'une véritable malignité du microbe en cause car ce cas traité au début de la pénicillinothérapie ne reçut peut-être pas une dose suffisante.

De même, une arthrite gonococcique du genou gauche, après un mois d'immobilisation plâtrée et malgré 1.000.000 d'unités de pénicilline par voies locale et générale, dût être arthrotomisée. Ici, aussi, on peut incriminer l'insuffisance de la dose employée Dans tous nos autres cas, action très favorable de la pénicilline qui compte sept guérisons à son actif.

Parmi ces guérisons, relevons le cas d'une malade

de 40 ans, présentant des phénomènes douloureux, articulaires de la main droite et du genou gauche, qui avait été traitée sans résultat pour rhumatisme articulaire aigu. On remarquait une impotence fonctionnelle totale, ainsi que de grosses adénopathies axillaire et inguinale. La température oscillait de 37°5 à 39°, le pouls était accéléré. Cette malade reçut 1.420.000 unités en douze jours, associées à l'immobilisation plâtrée et repartit guérie deux mois après.

De même dans une arthrite staphylococcique de la hanche, consécutive à une furonculose, on notait un flou articulaire à l'examen radiologique. Le traitement pénicilliné (1.340.000 unités), fait descendre la température en lysis et la malade peut marcher parfaitement sans douleur; seul, un très léger ouatage du bord articulaire, visible à l'examen radiologique persiste encore trois mois après.

Ici encore, on remarque que la guérison anatomique et radiologique est beaucoup plus longue à obtenir que la guérison clinique.

Citons aussi le cas d'une malade de 62 ans à qui il fut fait un forage de la hanche; un abcès se déclare sous le plâtre un mois après : arthrite suppurée de la hanche avec luxation pathologique postéro-supérieure de la tête en partie détruite. Arthrotomie de drainage; la suppuration récidive six mois après et, depuis un an et demi, la malade fait un abcès tous les mois. Elle est alors adressée au Service et mise à la pénicilline. Il lui est injecté 4.650.000

unités en un mois. Depuis dix mois, la suppuration est tarie et n'est jamais revenue.

Parmi tous les autres cas qui furent des améliorations, signalons une arthrite aigüe à gonocoque du genou qui en était à sa troisième récidive en deux ans; la gonoréaction était négative. On dut inciser afin de vider une poche purulosanglante, puis mettre en place un drain intraarticulaire pendant deux jours et poser des mèches à la pénicilline pendant sept jours. La température revint à la normale en sept jours; le malade accuse une nette amélioration. La dose employée fut de 880.000 unités.

Une autre arthrite à gonocoque du genou eut une évolution désespérément tenace pour aboutir finalement à l'ankylose malgré la pénicilline qui, néanmoins, supprima la température et la douleur.

Citons aussi une arthrite de la hanche où l'on note deux mois après le traitement une lyse légère de la tête fémorale à l'examen radiographique.

Il découle de ces exemples que, même en possession de ce moyen thérapeutique toujours efficace vis à vis du pronostic général de cette affection, il faut toujours faire des réserves au point de vue fonctionnel.

D) Fractures ouvertes et plaies articulaires.

Sur trente cas observés, nous notons neuf échecs, parmi lesquels trois blessés par frature du crâne, qui sont morts rapidement de complications encéphalo-vasculaires sans attendre le moment de l'infection. La pénicilline est bien entendu sans effet sur la température précoce d'origine centrale, montant en flèche à 40° accompagnée de contractures faisant partie du tableau classique de l'hémorragie ventriculaire. Elle agit par contre remarquablement bien sur la température secondaire d'origine infectieuse, comme on le voit dans une quatrième fracture crânienne, où le malade présenta une température à 40° le dixième jour après l'accident, température qui tomba à 37° deux jours après grâce à la pénicilline (générale et intrarachidienne).

Dans les fractures du crâne, la pénicilline peut donc servir de moyen de diagnostic, mais éclaire surtout le pronostic vital, celui-ci étant très redoutable quand la température ne baisse pas sous l'effet du traitement.

Ce qui nous confirme que la pénicilline est le meilleur adjuvent thérapeutique en neurochirurgie ainsi que le dit Lepeintre (Lepeintre et Messerschmidt, Blessures du cerveau et de la moelle traitées par la Pénicilline. Réunion médico-chirurgicale de la Première armée française, 25 février 1945, in *Presse Médicale*, 17 novembre 1945, p. 625).

D'autant plus que la neurochirurgie avait abandonné tout antiseptique local, les sulfamides s'étant montrés caustiques pour le système nerveux. Or, la pénicilline peut être utilisée localement au contact de la substance nerveuse sans nuire particulièrement à celle-ci, et cette chirurgie en a grandement bénéficié.

Un quatrième échec est survenu dans une fracture de l'avant-bras; il s'explique par le retard de l'intervention chirurgicale qui dépassa de beaucoup le délai de FRIEDREICH.

Les autres échecs concernent des fractures ouvertes où, malgré la pénicilline, il y eut séquestration ou fistule. Ces cas sont à rapprocher des précédentes ostéomyélites chroniques, les échecs s'y expliquent pour les mêmes raisons.

Nous ne pouvons pas dans ce chapitre faire un paragraphe de guérisons, telle que nous les avons définies, étant donné que la chirurgie dut toujours réparer les dégâts osseux des fractures. Le seul cas où l'on pourrait parler de guérison médicale, fut la fracture du crâne citée plus haut qui guérit complètement d'une infection tardive du dixième jour, grâce à l'action de la pénicilline.

Mais nous remarquons que la pénicilline transforme complètement le pronostic fonctionnel des fractures ouvertes en évitant l'infection secondaire qui ne doit plus se voir, exception faite des cas où

l'intervention aurait largement dépassé les délais d'infection. Elle permet, en outre, des audaces et des opérations conservatrices qui auraient été autrefois vouées à un échec presque certain.

Parmi les cas améliorés, citons le cas d'une fracture du plateau tibial qui subit trois interventions sanglantes après tentative de réduction orthopédique, et qui eut une cicatrisation parfaite sans infection grâce à 3.050.000 unités.

L'action de la pénicilline peut aussi être illustrée par le cas suivant : il s'agissait d'une fracture ouverte de la cuisse chez un homme de 51 ans, associée à une fracture double des maxillaires inférieur et supérieur, qui furent réduits avec conservation de l'articulé dentaire. La fracture comminutive du tiers inférieur du fémur fut immobilisée en extension pendant trois mois. Malgré le drainage, il y eut une grosse rétention de pus qui fut incisée, et trois mois après, séquestration, fistule et début de gangrène gazeuse. Il fut fait au cours de ces huit mois et en plusieurs reprises, 4.680.000 unités. La pénicilline a permis d'éviter l'amputation.

Un autre accidenté présentait un écrasement de l'articulation tibio-tarsienne droite, ainsi qu'une fracture fermée des métatarsiens du pied gauche et un hématome du tiers inférieur de la jambe gauche. La jambe droite fut amputée au tiers moyen, le troisième jour la température monte à 39°8 et la plaie se désunit; un traitement au soludagénan ayant

échoué, sept jours de pénicillinothérapie dont 60.000 unités périfocales tarissent la suppuration et rendent la plaie bourgeonnante.

De même, une fracture de l'avant-bras consolidée avec synostose du radius formant un angle de 120° et abcès consécutif, fut opérée et plâtrée; mais un phlegmon se déclara sous le plâtre qui fut débridé et céda en trois jours à l'action de la pénicilline. Le malade guérit avec formation d'un cal osseux normal.

Ces exemples que nous pourrions multiplier confirment les résultats obtenus en chirurgie de guerre, dans les échelons avancés, où la pénicilline a été surtout employée au point de vue prophylactique dans les fractures ouvertes ou plaies articulaires avec d'excellents résultats. Cela est dû à l'observation stricte des directives du Service de Santé qui recommandait un parage chirurgical de la plaie, immédiat, minutieux et complet, suivi d'une infiltration locale de pénicilline systématique dans l'article après fermeture du plan capsulo-synovial.

Cette pratique a permis aussi l'usage de l'ostéosynthèse précoce qui a retrouvé ses partisans.

Une autre confirmation de nos résultats nous est donnée par une statistique de Jean Dalsace (*Médecin Français*, 10 janvier 1945), colligée dans les publiactions anglaises, où il indique que sur 150 fractures ouvertes du fémur, il y eut 8,5 % de morts

sans pénicilline, 1,4 % avec pénicilline et 8,5 % d'amputations sans pénicilline, 2,8 % avec pénicilline.

INFECTION DES PARTIES MOLLES

Nous étudierons dans ce vaste chapitre, toutes les infections superficielles, localisées ou diffuses, qui font l'objet des descriptions de la pathologie externe élémentaire.

A) Panaris et phlegmons de la main.

Sur quarante cas, neuf échecs. Soit un phlegmon de la main diffusé à l'avant-bras chez une femme de 81 ans, consécutif à une blessure de la main faite par un canard et remontant à quinze jours. Cette femme, qui avait négligé de se soigner, est entrée avec un très mauvais état général, une température à 39°, un pouls à 110. Localement, la main et l'avant-bras était œdématiés avec des traînées de lymphangite diffuses remontant jusqu'à la face dorsale du bras, sans adénopathie axillaire et sans collection de pus. La malade est décédée peu après son admission à l'hôpital, alors qu'on avait eu le temps de ne lui injecter que 100.000 unités.

Dans un gros phlegmon de la main, incisé sur l'éminence thénar avec contre-incision dans la commissure du premier espace et pose de deux drains tranfixiants, malgré 2.210.000 unités de pénicilline, la température oscille entre 38° et 38°5. L'évolution

locale peu influencée, devient chronique; on note seulement une amélioration de l'état général. Ce malade n'a vraiment guéri que deux mois après le traitement pénicilliné avec d'importantes séquelles trophiques (œdème chronique).

Dans dix cas, nous avons noté une guérison complète, sans intervention chirurgicale, avec sédation des signes locaux et généraux.

En particulier, une malade de 45 ans qui fit un panari de la pulpe du pouce droit avec 38° de température, réaction ganglionaire de l'aisselle, 520.000 unités de pénicilline lui sont injectées par voies locale et générale associées à l'immobilisation plâtrée. Guérison en cinq jours sans intervention chirurgicale.

Tous les autres cas n'ont été que des améliorations d'importance variable avec presque toujours sédation des phénomènes généraux : fièvre, insomnie et des phénomènes fonctionnels : douleur et impotence.

Par exemple: Un phlegmon généralisé de la gaine du pouce droit qui durait depuis un mois fut débridé à partir des nombreux orifices fistulaires; on découvrit plusieurs pertuis sur le trajet de la gaine. Suites opératoires favorables, faible suppuration, puis la plaie devient rouge et l'infection ne gagne pas le cul-de-sac supérieur de la gaine anti-brachiale comme l'évolution normale des phlegmons de la

gaine du pouce pouvait le faire craindre. La dose fut de 140.000 unités injectées localement.

Dans un phlegmon de la main diffusé à l'avant-bras droit, avec décollement sous-cutané important, on mit à plat les fusées purulentes, et on injecta la pénicilline en barrière à la périphérie de la zone infectée. L'état général était très atteint : température à 40°, pouls à 140, agitation, délire, s'améliora rapidement et l'évolution locale fut enrayée: la surface dénudée a été greffée, les résultats sont excellents. Dose : 1.400.000 unités.

Ces résultats nous montrent le caractère irrégulier de l'action de la pénicilline qui fut pourtant utilisée parfois au début de l'affection, à la période d'inflammation, alors qu'il n'y avait pas encore collection purulente. Dans tous les cas, la pénicilline fut associée à l'immobilisation plâtrée.

B) Lymphangites et erysipèles.

Sur vingt et un cas de lymphangites et d'érysipèles, nous ne notons que des guérisons vraies et très rapides; sauf dans trois cas où l'on a du inciser de petits abcès lymphangitiques collectés. Soit cinq lymphangites de l'avant-bras consécutives à des piqûres septiques de la main ou de l'avant-bras et dix lymphangites du membre inférieur secondaires à des plaies infectées des orteils. Toutes ont guéri en une dizaine de jours avec une dose moyenne de 1.600.000

unités. Quatre érysipèles banaux ont guéri très facilement, dont un sur fistule osseuse qui reçut 690.000 unités. Ceci ne doit pas faire oublier l'action très favorable des sulfamides dans cette affection. Deux érysipèles accompagnés de septicémie ont guéri en huit jours avec rétrocession des phénomènes locaux et généraux.

C) Phlegmons diffus et gangréneux.

Soit douze cas dont une angine de Ludwig, deux phlegmons de la jambe dont l'un s'accompagnait de température hectique avec mauvais état général, deux phlegmons de la paroi abdominale, trois du membre supérieur, un adénophlegmon axillaire, deux phlegmons de la cuisse.

Dans tous les cas, il a fallu instituer immédiatement un traitement chirurgical; nous ne pourrons donc parler que d'amélioration. Mais cinq cas guérirent d'une façon spectaculaire, en particulier l'angine de Ludwig qui n'avait pas été améliorée par le traitement chirurgical ni par les sulfamides et qui guérit parfaitement grâce à 1.920.000 unités de pénicilline.

De même un adénophlegmon axillaire putride chez un homme en très mauvais état général qui avait été opéré en clinique, l'incision et le drainage n'avaient entraîné aucune amélioration notable. La pénicilline améliora très vite le malade qui partit

en bonne voie de guérison après avoir reçu 600.000 unités en cinq jours.

Dans ces affections, la pénicilline transforme l'état général, atténue la suppuration, les plaies bourgeonnent, cicatrisent beaucoup plus vite et offrent un terrain plus favorable aux greffes. Tel le cas d'une malade de 40 ans qui présentait un énorme phlegmon diffus de tout le membre inférieur droit ayant nécessité des incisions et contre-incisions multiples;

La pénicilline associée aux pansements plâtrés rares permit de sauver le pronostic vital et secondairement des applications de pénicilline locales et générales permirent de stériliser plus rapidement les énormes surfaces dénudées qui furent greffées progressivement. La malade reçut en tout près de cinq millions d'unités.

D) Brûlures étendues.

Douze cas furent traités et améliorés. La pénicilline est particulièrement précieuse pour faire franchir aux blessés la période menaçante de l'infection; mais elle ne peut aucunement modifier le terrain sur lequel évolue la maladie, le brûlé étant particulièrement touché par l'intoxication.

Ici, plus qu'ailleurs, le facteur de résistance organique est aussi important que le facteur de lutte contre l'infection pour assurer la guérison. On peut éga-

lement, grâce à la pénicilline en voies locale et générale, réaliser des greffes très précoces.

E) Furoncles et anthrax.

Sur trente furoncles et anthrax, nous ne notons que six échecs : l'un concernait un furoncle de la joue, dont le bourbillon était en voie de formation et trois furonculoses qui ne furent nullement influencées par le traitement.

Sur onze anthrax, nous avons obtenu une amélioration dans deux cas, dont un très grave, évoluant chez un diabétique.

Tous les autres cas ont parfaitement guéri : l'un d'eux n'avait pas été influencé par le traitement iodo-sulfamidé. Il s'agissait d'un volumineux anthrax de la nuque, chez un malade qui se disait sujet à des poussées de furoncles depuis longtemps. A son entrée à l'hôpital, il était en période d'état avec suppuration abondante; pendant cinq jours il reçoit dix grammes de sulfamides et trente gouttes d'iode par jour. Localement l'anthrax s'améliore, mais les troubles généraux persistent qui indiquent l'existence d'une septicémie; en cinq jours on lui fait 600.000 unités de pénicilline; la température est redevenue normale depuis le deuxième jour et la cicatrisation est en bonne voie.

Citons aussi une staphylococcie maligne de la face

chez une femme qui présentait un furoncle de la lèvre supérieure en voie de formation s'accompagnant d'œdème de la face et d'adénopathie sous-maxillaire. Le traitement pénicilliné (975.000 unités) influence l'état général dès le premier jour et entraîne une évolution locale rapidement résolutive.

De même un anthrax de la lèvre supérieure reçut 1.450.000 unités et une brève application de thermocautère.

La pénicilline a donné de brillants résultats dans le traitement des anthrax par l'association des injections intramusculaires et locales en couronne autour du foyer. Dans le cas d'un anthrax volumineux du dos, on a pu voir une regression quotidienne de l'auréole inflammatoire, sous l'effet des injections locales.

Il n'en est pas de même dans le traitement des furoncles et de la furonculose : pour le furoncle, la pénicilline n'a de raison d'être qu'au début de sa formation, on peut alors en espérer l'avortement. Nous l'avons mainte fois observé.

Dès que le bourbillon est formé, l'évolution cyclique est fatale et la pénicilline n'a plus d'action locale. Elle est toutefois indiquée quand la topographie du furoncle fait craindre un essaimage veineux (furoncles malins de la face). Elle intervient alors en tant que thérapeutique préventive des complications.

Quant à la furonculose, nous n'avons pas assez d'observations pour juger de l'action de la pénicilline sur elle. Bien qu'utile, elle ne nous semble pas très efficace, et ne garantit pas le sujet contre l'éclosion de nouveaux furoncles. Ceci va à l'encontre de l'expérimentation qui présente le staphylocoque comme un microbe très sensible à la pénicilline. Peut-être s'agit-il d'une race spéciale dermotrope et pénicillino-résistante.

F) Abcès ganglionnaires et abcès des parties molles.

Sur vingt-six cas observés, nous relevons sept échecs qui se répartissent comme suit :

Un abcès intramusculaire post-typhoïdique que seul le traitement chirurgical a pu guérir en raison de sa flore microbienne;

Deux adénites axillaires;

Trois abcès de la marge de l'anus, dont l'un était un abcès à staphylocoque doré; la pénicilline n'eut aucune action sur l'évolution locale pas plus que sur la prévention des récidives. Ce malade a subi quatre interventions chirurgicales successives. Un autovaccin fut également sans action. Cette observation nous montre que certaines infections à staphylocoque doré résistent encore à toutes thérapeutiques, y compris la pénicillinothérapie.

Une amélioration a été obtenue pour un abcès de la joue post-typhoïdique d'origine dentaire avec 1.720.000 unités mais elle fut éphémère et la malade est décédée dix jours après. Il s'agit là d'un échec dû au terrain : cette femme était squelettique, en état de méiopragie viscérale avec myocardite sévère et urémie.

Tous les autres cas sont des guérisons sauf un cas où la chirurgie dut intervenir.

Une fois, il s'agissait d'un phlegmon ligneux de la cuisse amélioré par la radiothérapie mais ayant récidivé. La pénicilline (4.200.000 unités par voies locale et générale) a permis d'obtenir la restitution *ad integrum*.

Une autre fois, pour une adénopathie épitrochléènne et axillaire après plaie du doigt, les lésions ont résisté à la pénicilline et n'ont diminué qu'après l'adjonction d'une thérapeutique leucogène. L'adénite axillaire a été la plus longue à rétrocéder.

Par contre, une hydrosadénite axillaire bilatérale guérit grâce à 985.000 unités comme seule thérapeutique.

G) Plaies des parties molles.

Nous en colligeons trente-quatre observations.

Comme dans les plaies articulaires, le principe chirurgical demeure d'une mise à plat immédiate. Les plaies guérissent plus vite sous l'influence de la

pénicilline car on peut les suturer plus précocement sans risque d'infection; et si elles sont déjà suppurées, la pénicilline supérieure en cela aux sulfamides, agit quand même car la présence de pus, de peptones et d'acides paraaminobenzoïques, produits du déchet des tissus nécrosés, ne gêne nullement son action.

Aussi voit-on les signes locaux d'inflammation diminuer rapidement ou même ne pas apparaître si la plaie a été traitée assez précocement. On peut aussi, dans les cas de pertes de substance étendue, réaliser des greffes précoces. Tel le cas d'une malade présentant une plaie anfractueuse étendue de la jambe gauche qui fut mise à plat et cinq jours après on pose les greffes dermo-épidermiques. La cicatrisation se fait normalement grâce à 2.386.000 unités.

Les observations de ces affections sont multiples et intéressent toutes les régions de l'économie; mais elles n'ont d'intérêt que par leur étude générale. La pénicilline employée localement et par voie générale fut toujours précédée de la mise à plat et souvent associée à l'immobilisation plâtrée.

H) Gangrènes.

Nous relevons huit cas de gangrène humide et un cas de gangrène sèche qui a présenté dix jours après l'opération une élévation de température avec atteinte de l'état général.

Trois échecs, dont deux malades atteints l'un de gangrène humide et l'autre de gangrène sèche, qui sont morts d'urémie malgré le traitement de la pénicilline. L'évolution dans ces cas a été commandée par le terrain. Le troisième échec était une gangrène foudroyante, hypertoxique des organes génitaux d'origine post-opératoire chez un homme atteint de paraphymosis, décédé le lendemain de son entrée, alors qu'il n'avait reçu que 260.000 unités.

Les autres cas concernaient des artérites diabétiques avec plaques de sphacèle sur les orteils, lymphangite et température. La pénicilline a fait rapidement disparaître l'infection surajoutée et dans certains cas a permis l'amputation a minima avec d'excellentes suites opératoires.

Nous n'avons pas d'exemple de gangrènes gazeuzes, si fréquemment observées en chirurgie de guerre. A ce sujet, notons que le gain parait énorme « la pénicilline agissant là où les autres anti-infectieux échouent » (Curtillet). Mais elle ne saurait se substituer à la sérothérapie ni à l'intervention chirurgicale, étant sans action sur les toxines déjà libérées, et on note encore beaucoup d'échecs dans les statistiques traitant de cette affection, malgré un traitement très intense.

INFECTIONS GYNECOLOGIQUES

A) Annexites.

Sur vingt cas observés, on note dix guérisons.

Dans un cas, il s'agissait d'une femme de 29 ans, ayant un passé d'infection gynécologique, dont une flambée de pelvipéritonite. Elle se présentait avec une température à 39°5, des douleurs très vives dans la région hypogastrique et une masse inflammatoire de la grosseur d'une orange qui bombait dans le Douglas. 3.200.000 unités lui sont faites en vingt jours associées au traitement local sous forme d'injections vaginales et de compresses chaudes sur la paroi abdominale avec repos absolu au lit. La malade est repartie guérie.

Dans un autre cas, on a obtenu une guérison par la pénicilline après l'échec d'un traitement Propidon-glace (injection de 820.000 unités).

Comme amélioration, notons deux cas où l'annexite compliquait un fibrome et où la pénicilline constitua une excellente préparation à l'intervention.

Dans tous ces cas, il est difficile de dire exactement la part qui revient au repos, à la chaleur, ou à la pénicilline.

L'action de cette dernière paraît surtout nette dans les annexites à évolution aigüe.

L'efficacité est beaucoup moins évidente dans les annexites à évolution subfébrile.

Nous avons noté des restitutions *ad integrum* pour d'énormes masses latéro-utérines qui auraient volontiers évoqué le diagnostic de pyosalpinx lequel n'est pas influencé par le traitement et paraît beaucoup plus rare qu'on ne le croit.

Plus instructifs sont les huit échecs observés.

Le premier cas concernait une masse latéro-utérine avec légère réaction fébrile dont le diagnostic hésitait entre grossesse extra-utérine et salpingite. Après échec du traitement, une intervention permit l'ablation de la grossesse tubaire.

Un deuxième cas évolua ultérieurement comme une annexite bacillaire.

Un troisième et quatrième cas furent opérés et la biopsie révéla une tuberculose génito-péritonéale.

Un cinquième cas était un pyosalpinx dont le pus s'était bien collecté.

Deux autres échecs étaient des annexites chroniques à foyers scléro-inflammatoires, qui ne furent pas influencés par le traitement.

Enfin, un huitième cas concernait un hématosalpinx.

Une annexite qui ne rétrocède pas sous l'influence du repos, de la chaleur et de la pénicilline, doit être tenue pour suspecte et le diagnostic doit être revisé. La pénicilline peut être d'ailleurs instituée délibérément à titre de thérapeutique d'épreuve pour étayer un diagnostic difficile.

B) Phlegmons pelviens.

Signalons que dans les cas de phlegmons de la gaine hypogastrique, il y a intérêt à pratiquer l'infiltration locale du paramètre avec une solution novocaïnée de pénicilline concentrée. Sur huit cas observés, nous notons :

— Trois guérisons : Dans un cas il s'agissait d'une malade de 52 ans qui présentait des métrorragies post-ménopausiques et un mauvais état général subfébrile; après la mise en œuvre d'un curetage explorateur, apparaît un phlegmon pelvien droit du volume d'une grosse orange. La pénicilline par voies générale et locale dans le paramètre, fait diminuer progressivement la masse et les douleurs. L'hystérectomie a pu être pratiquée après la disparition complète du phlegmon dans un délai très court et on a pu constater en cours d'opération que le ligament large était redevenu presque normal. Dose : 2.580.000 unités.

Dans un autre cas, il s'agissait d'un phlegmon pelvien haut survenu dans les suites d'un accouchement Depuis un mois la malade avait de la température, des douleurs, et était très fatiguée. A son entrée à l'hôpital, elle se présente avec un état septicémique: température 40°, mais hémoculture négative, douleur dans la fosse illiaque droite, s'accompagnant de contracture localisée, œdème des grandes lèvres et de la jambe droite. Au toucher, masse arrondie haut

située dans le cul de sac vaginal droit. Mise en œuvre du traitement local (compresses chaudes, injections chaudes), et général, par la pénicilline; le neuvième jour la température est à 37°, et en vingt-sept jours tout rentre dans l'ordre; la malade a reçu 2.500.000 unités.

Trois améliorations : Un cancer du col s'accompagnant de pyométrie, la pénicilline fait disparaître les phénomènes généraux et locaux d'inflammation et après 1.250.000 unités, la malade peut être adressée au Centre Régional Anti-Cancéreux. Seule, persiste à ce moment la paramétrie néoplasique dont l'importance au toucher est infiniment moindre que celle des lésions initiales. Notons aussi le cas d'une jeune femme de 24 ans, a passé dysménoréique, entrée pour douleurs hypogastriques, métrorragies, suivies de leucorrhées, anorexie, avec une température à 40°. La palpation de la région hypogastrique est douloureuse; au toucher, on trouve un utérus rétroversé et dévié à droite et deux volumineuses masses latéro-utérines. On pose le diagnostic de phlegmon pelvien bilatéral. Cette malade reçut un traitement local par la chaleur et 20.000 unités de pénicilline toutes les trois heures; le quatrième jour sa température est à 37°. Le treizième jour, la malade refuse tout traitement et veut repartir, alors qu'elle n'est pas encore complètement guérie.

Enfin deux échecs, dont un phlegmon pelvien fistulisé avec fusée lombaire, chez une femme cachec-

tique; la pénicilline recula l'échéance fatale sans l'éviter. Dans ce cas, le terrain ne permettait pas d'autre espoir.

Dans un phlegmon haut du ligament large, la pénicilline, après une nette amélioration, n'empêcha pas la récidive quelques temps après. Nous verrons ultérieurement comment il convient d'interpréter cet échec.

C) Infections post-abortum.

Nous avons en vue ici les infections survenant après un curetage pour avortement provoqué sans lésions locales appréciables; nos vingt cas se sont terminés par la guérison dans des délais très courts (trois à sept jours).

Dans un seul cas réalisant le tableau d'une septicémie à perfringens, caractérisée par ses syptômes d'hépato-néphrite, la malade est décédée dans la journée avant qu'on ait pu attendre les résultats de la thérapeutique.

D) Infections gynécologiques diverses.

Métrites.

Nous notons une amélioration très nette pour une métrite secondaire à un néo du col : préparation très bonne pour le traitement de ce dernier. Nous n'avons pas d'exemple de l'effet du traitement pénicilliné sur les cervicites simples. Seules les métrites

traitées étaient associées à des infections plus étendues de l'appareil génital.

Abcès du sein.

Sur trois cas, notons un abcès du sein après une gale dont 560.000 unités entraînent la guérison.

Dans un autre cas, 475.000 unités ont évitées l'incision chirurgicale grâce à la ponction suivie d'injections de pénicilline *in loco*.

Enfin, un résultat moyen avec 1.380.000 unités auxquelles ont dû associer l'incision.

Bartholinites.

Trois cas furent améliorés par ponctions et pénicilline locale (4 à 500.000 unités) ; un cas récidiva un mois après, et l'on dut inciser la poche purulente.

INFECTIONS DES SEREUSES

Nous ne parlerons pas dans ce chapitre des séreuses articulaires, dont l'infection a été étudiée au chapitre des arthrites et plaies articulaires. Nous n'envisagerons que les séreuses pleurales méningées et péritonéales.

A) Pleurésies purulentes.

Sur sept cas observés, nous relevons quatre guérisons.

La première concernait une pleurésie purulente à pneumocoque traitée depuis un mois au Dagénan

sans aucun résultat, à qui il fut injecté 100.000 unités de pénicilline par jour *in loco*, après ponction pleurale; dès le deuxième jour la température tombe, le traitement est poursuivi huit jours, soit en tout 800.000 unités; le malade repart guéri après quinze jours d'hospitalisation.

Un deuxième cas concernait un malade qui présentait après un éclatement de la rate que compliquait une fracture du rocher; ultérieurement à l'opération, un épanchement pleural purulo-sanglant; la température qui dépassait 38° céda en deux jours à la pénicilline et les signes d'épanchement se résorbèrent rapidement. Le malade eut une évolution normale de cicatrisation; il reçut 600.000 unités en six jours.

Un troisième cas concernait une fistule pleurale, qui cicatrisa rapidement sous l'action d'injections de pénicilline dans le trajet; 140.000 unités suffirent.

Le quatrième cas était une pleurésie purulente à pneumocoque guérie par ponctions suivies d'injections de pénicilline *in loco* associées aux injections intramusculaires; 1.210.000 unités assurèrent la guérison.

Comme améliorations, nous notons deux cas, où au traitement pénicilliné dut être ajouté le drainage. Le premier malade était adressé par un Service de Médecine générale où il avait déjà reçu 2.180.000 unités. Le drainage pleural accompagné d'injections

de pénicilline intrapleural, permit de tarir la suppuration. Ce malade reçut en tout 3.900.000 unités.

Le deuxième cas concernait une pleurésie partielle enkystée postérieure droite, consécutive à une pleurésie séro-fibrineuse, remontant à un mois, chez un homme de 44 ans. Ce malade a été traité pendant un mois par ponctions suivies d'injections de 100.000 unités tous les trois à quatre jours; il reçut en outre 400.000 unités par voie générale; malgré cela, il dut subir une pleurotomie qui fut suivie d'injections de pénicilline par le drain. Il sortit guéri deux mois après l'opération.

Enfin, notons un échec concernant une pleurésie purulente dont le germe fut identifié à un pneumocoque. La pénicilline, en injections après ponction, améliora localement le malade qui mourut sept jours après, malgré 600.000 unités, car son état général était trop atteint.

Malgré leur nombre réduit, ces observations nous montrent les différentes éventualités qui peuvent se produire dans cette affection :

Le cas idéal avec guérison complète sans intervention chirurgicale;

Le cas d'échec suivi de mort, dont la responsabilité incombe surtout au terrain.

La guérison obtenue par mise en œuvre de la pénicilline conjuguée au traitement chirurgical.

A propos de ces affections pleurales, signalons

l'indication absolue qu'il y a à faire de la pénicilline dans les cas de blessure du thorax : sur quarante cas, non traités à la pénicilline, six morts; sur soixante cas traités à la pénicilline, aucune mort (Jean Dalsace, *Médecin Français*, 10 janvier 1945).

B) Méningite traumatique.

Nous n'avons observé qu'un cas où la guérison fut obtenue avec 1.470.000 unités, les traumatismes cranio-rachidiens étant traités généralement dans les Centres spécialisés de chirurgie neurologique.

C) Péritonites.

a) Péritonites localisées.

Sur onze cas observés, un échec concernant un abcès sous-phrénique droit post-appendiculaire, qui ne fut pas drainé.

Tous les autres cas améliorés par la pénicilline, ont été guéris par l'association drainage-pénicilline. En particulier, six cas d'abcès appendiculaires, dont une malade opérée pour péritonite appendiculaire. A l'opération : pus abondant, appendice volumineux et gangrénoïde, dont on fait l'ablation; on pose un drain à trois mèches que l'on retire trois jours après, alors que la température avait baissée et que l'état général s'était amélioré. Mais subitement, clocher thermique à 40°, pouls à 140, contracture localisée de la fosse iliaque droite et beau-

coup de pus s'échappe par la plaie. 300.000 unités de pénicilline en trois jours améliorent rapidement tous ces signes et la malade quitte le service dix jours après, totalement guérie.

Deux abcès sous-phréniques gauches après gastrectomie, un abcès sous-phrénique droit d'origine vésiculaire et un abcès rétrocoecal furent guéris par drainage et pénicilline avec des doses variant de 500.000 à 920.000 unités.

Nous voyons que les péritonites localisées qui ont été drainées ont toutes guéri; la simple ponction évacuatrice suivie d'injection locale de pénicilline, n'est recommandée qu'en milieu chirurgical et ne doit être effectuée que comme premier temps opératoire.

b) Péritonites généralisées.

Sur quinze cas traités, sept guérisons, dont cinq péritonites généralisées post-opératoires. En voici un exemple : une péritonite diffuse appendiculaire, opérée continue sous forme lente, occlusive. Réintervention douze jours après, malgré l'opération, le météorisme et l'occlusion continuent. Au traitement de l'occlusion (sérum salé, aspiration duodénale continue), on associe le traitement par la pénicilline; dès le lendemain, émission de gaz; le cinquième jour, le malade a commencé de s'alimenter, son ventre est plat; il reçut 760.000 unités en six jours.

De même, pour une péritonite généralisée après perforation duodénale, opérée d'urgence, dont les signes péritonéaux ne régressent pas, 1.090.000 unités permettent la guérison.

Huit échecs, dont quatre péritonites généralisées après gastrectomie, trois péritonites généralisées après appendicectomie, une péritonite généralisée par voie sanguine, décédés malgré des doses allant de 80.000 à 2.000.000 d'unités.

Dans certains cas, l'échec n'est pas à mettre à l'actif de la pénicilline, tel le cas de ce malade opéré pour appendicite aigüe toxique, dont les suites opératoires avaient été normales; le sixième jour il fait un excès alimentaire et présente un syndrome péritonéal intense, malgré le traitement de suite institué le malade meurt 11 heures après, probablement de collapsus cardiaque, n'ayant eu le temps de recevoir que 80.000 unités.

Dans d'autres cas, on peut expliquer les échecs par le fait que les agents responsables sont le plus souvent des germes de la flore intestinale pénicillino-résistants, et par la difficulté qu'on a à faire de la pénicilline locale; aussi y aurait-il intérêt à faire un drainage sus-pubien qui permettrait de réaliser une injection intrapéritonéale de pénicilline d'emblée.

Remarquons néanmoins que le fait d'avoir obtenu plusieurs guérisons de péritonite généralisée par le

traitement pénicilliné en voie générale, va à l'encontre de la théorie qui veut que la pénicilline ne traverse pas les séreuses. Sans doute la séreuse pathologique n'a-t-elle pas le même comportement biologique qu'une séreuse saine et la perméabilité cellulaire de la barrière séreuse sang se modifie-t-elle au gré des fluctuations histophysiologiques, simple point doctrinal qui n'enlève d'ailleurs rien à la valeur de la thérapeutique locale (P. Ficat, *Toulouse-Médical*, avril 1947, n° 4, p. 191).

PENICILLINE ET CHIRURGIE

Ce vaste chapitre comprend tout le restant de nos observations. Ici la pénicilline ne fut pas à proprement parler un traitement de l'affection en cause, elle ne fut qu'un instrument de plus aux mains du chirurgien en vue d'obtenir la guérison. Elle fut utilisée soit préventivement, soit lors d'une infection post-opératoire. Son intérêt, bien qu'inférieur à celui des chapitres précédent, est quand même grand, car il nous permet de comparer les suites opératoires depuis que l'on applique ce traitement avec ce qu'elles étaient auparavant.

Nous ne donnerons que quelques notions générales relatives à la chirurgie digestive, orthopédique, gynécologique et plastique.

Chirurgie digestive.

Dans trente cas de chirurgie rectale (amputation ou résection) et colique (colectomies segmentaires gauches, hémicolectomies droites), la pénicilline a été instituée d'une manière systématique, dans le traitement post-opératoire, en vue de prévenir l'infection (cellulite, péritonite). Elle a été administrée dès la fin de l'intervention par imbibition locale des tissus à la seringue et imbibition des mèches de drainage, continuée sous forme de traitement général standard : 20.000 unités intramusculaires toutes les trois heures, pendant une semaine. Depuis l'institution de cette pratique, on constate une amélioration très nette des suites opératoires qui sont demeurées beaucoup moins fébriles : dans bien des cas, en effet, la température atteignait la normale dès le troisième ou quatrième jour après l'opération, l'état local des plaies s'en est également ressenti. Les doses varient cependant dans quelques cas particuliers où les complications étaient davantage à craindre. On a substitué récemment à la voie générale, la voie locale pour la chirurgie du rectum, à l'aide d'un drain laissé dans la plaie et permettant de pratiquer des irrigations fractionnées de pénicilline; cette méthode de stérilisation locale ne parait pas supérieure à la voie générale, car les suites opératoires ont été plus tardivement apyrétiques. Sans doute, cela est-il dû à la grande surface à atteindre et aux anfractuosités de la brèche où la pénicilline

ne pénètre pas. Dans les décès relevant d'une péritonite post-opératoire, citons une amputation du rectum et une fermeture d'anus iliaque (deuxième temps d'un BOUILLY-VOLKMAN). L'insuccès n'est pas imputable à la pénicilline, mais semble relever de l'origine même de la péritonite qui est dûe à la flore colique. Citons seulement parmi les améliorations le cas d'un cancer colloïde du colon droit opéré, il y a deux ans pour abcès périnéoplasique dans une ville des environs; pas de cure radicale complémentaire. Cette malade est venue consulter dans le service, deux ans après sa première intervention; on lui fait une iléosigmoïdostomie suivie un mois après d'une hémicolectomie droite avec ablation de l'ovaire droit porteur de métastases. Grâce à la dose standard de pénicilline utilisée par voie générale et locale (drain et mèches du décollement), la malade reste complètement apyrétique pendant toutes les suites opératoires qui sont excellentes.

Sur vingt-huit gastrectomies à suites opératoires fébriles, les résultats sont excellents sauf dans six cas où il y eut échec. Nous les retrouverons parmi les péritonites et les pneumopathies post-opératoires.

Chirurgie osseuse.

La pénicilline est une mesure de sécurité à mettre en œuvre dès avant l'opération dans les cas de chirurgie osseuse et doit être continuée plusieurs jours après l'opération.

Dans les interventions portant sur les extrémités des membres, on peut se contenter de pratiquer plusieurs injections intraartérielles de pénicilline à la dose de 100.000 unités par injection.

Sur vingt cas :

— Sept ostéotomies sous-trochantériennes;

— Une ostéotomie sous-condylienne du genou;

— Deux arthroplasties de la hanche;

— Trois greffes vertébrales osseuses;

— Huit ostéosynthèses et enclouages (dont un cas de fracture de l'union du tiers moyen et du tiers inférieur du tibia droit avec fragment intermédiaire; enclouage médullaire à la Kuntscher, pénicilline: quatre jours par voie générale plus 200.000 unités par voie artérielle).

Pour tous ces cas, on ne note jamais d'infection osseuse.

Chirurgie gynécologique.

Dans toutes les interventions ayant nécessité un drainage de Mikulicz, on a toujours pratiqué une imbibition du sac et des mèches avec de la pénicilline diluée dans de la novocaïne ou du sérum physiologique.

Chirurgie plastique.

Dix-huit greffes (de Thiersch, de Davis, peau totale libre ou pédiculée). Dans tous les cas, on a adjoint au traitement général dans les suites opératoires, une préparation de la surface par traitement local en pansements ou pulvérisations de pénicilline, plusieurs jours avant l'opération. La pénicilline s'est révélée être un excellent médicament préparateur pour les surfaces réceptrices.

Indications diverses.

— Une fistule de néphrectomie pour tuberculose rénale reçut 30.000 unités en injections locales tous les deux ou trois jours; après une série de dix, la fistule cicatrisa sans récidive.

— Sur neuf fistules après gastrectomie, toutes guérirent et cicatrisèrent sauf une : il s'agissait d'un espagnol de 47 ans présentant une fistule sur cicatrice de gastrectomie. Des infiltrations de pénicilline locales améliorent la fistule sans la tarir. Elle est alors opérée (excision du trajet, enfouissement).

Après une pneumopathie que présenta le malade, la fistule récidive et continue malgré treize jours de pénicillinothérapie. Il y eut échec de la pénicilline et de la chirurgie. Ce malade qui fut réopéré trois mois plus tard, est sorti en guérison apparente; sa fistule était entretenue par une hypertension dans le cadre duodénal.

— Sutures secondaires précoces; toutes ont eu une cicatrisation complète en quatre ou huit jours.

Complications post-opératoires.

S'ajoutant aux péritonites que nous avons déjà étudiées, nous observons dix-sept pneumopathies post-opératoires, parmi lesquelles quatre échecs concernant des bronchopneumonies consécutives à des opérations abdominales hautes (gastrectomies).

L'action de la pénicilline semble inférieure à celle de la Sumédine qu'il conviendrait de lui associer sinon de lui substituer dans ces affections bronchopulmonaires.

Notons aussi trois parotidites post-opératoires qui ont guéri.

III. DÉDUCTIONS THÉRAPEUTIQUES

Nous allons envisager maintenant les leçons que l'on peut tirer de l'étude des guérisons : 114, soit 33 %, et des échecs : 52, soit 6 % sur les 387 cas où la pénicilline fut instituée en tant que traitement curatif des infections.

A) ETUDE DES GUERISONS

Il existe de nombreuses observations de guérisons spectaculaires par la pénicilline. Ce sont elles qui ont fait parler des miracles de la pénicilline et qui sont à l'origine d'une publicité par bien des côtés regrettable et néfaste, car elle en a déformé les indications : beaucoup de praticiens peu avertis croyant posséder une marge de sécurité qu'ils étaient loin d'avoir, ont pu ainsi laisser passer l'heure du bistouri; elle a d'autre part altéré la psychologie du malade qui, croyant en la toute puissance et en l'universalité de la drogue, la réclame pour toutes sortes d'affections dont il est atteint et ne veut pas comprendre la nécessité de l'acte chirurgical.

Les Centres régionaux de Pénicillinothérapie et la collecte nationale des observations, fait peut être unique dans l'histoire de la thérapeutique, ont permis de dresser rapidement un tableau des indications absolues et relatives de la pénicilline et de tirer la leçon de ses échecs en précisant ses limites d'action.

Le mode d'action de la pénicilline, analogue par bien des points à celui des sulfamides, explique que son efficacité est d'autant plus grande que l'infection est plus aigüe et plus généralisée, donc plus accessible. Tous les auteurs sont d'accord sur ce sujet.

Au point de vue anatomo-pathologique, l'infection est surtout accessible à ses débuts à la phase de congestion, de vaso-dilatation, et à sa phase humorale de septicémie.

A la phase de suppuration, son action est plus aléatoire, « elle ne saurait rendre vie à un tissu nécrosé ou à une esquille d'os dépériosté (Klisowski, *Revue Médicale*, juin 1945, n° 6, p. 91).

Mais nous avons pu noter exceptionnellement des guérisons après un traitement par voie intramusculaire pour des suppurations collectées. Cependant, le plus souvent, il faut adjoindre à ce traitement la ponction évacuatrice, suivie d'injections dans les parois de l'abcès, qu'il soit dans les parties molles, ou en tout autre endroit de l'économie (pleural, cérébral...).

Et le vieux principe chirurgical demeure d'évacuer le pus quand il est collecté; il faut savoir pratiquer le drainage quand il est devenu nécessaire.

Il faut aussi envisager la qualité de la guérison. A côté des cas heureux, où la guérison est totale, rapide et définitive, il existe des cas où l'infection ne guérit qu'au prix d'une certaine morbidité, ceci s'observe en particulier pour les infections des extrémités.

Dans les phlegmons de la main, par exemple, après la chute de la température, on constate la disparition de la douleur et des phénomènes locaux de l'inflammation, mais il persiste un œdème indolore, plus ou moins induré et des troubles vaso-moteurs; ces séquelles grèvent le résultat fonctionnel.

Donc l'infection ne résume pas tout le tableau clinique des signes locaux; il y a dans ces affections après la phase aigüe et infectieuse, une phase chronique de phénomènes vaso-moteurs; la pénicilline agit sur la première phase, elle est sans action sur la seconde, ce qui explique que parfois le pus persiste mais modifié, stérile et plus séreux. Aussi, se méfiant d'un bactériostatisme qui laisse les germes en puissance de révicescence, ne faut-il faire les massages qu'avec une grande prudence.

L'efficacité de la pénicilline semble permettre une chirurgie beaucoup plus audacieuse et conservatrice. C'est aussi son efficacité qui l'a érigée au rang des

médicaments d'épreuve, lorsqu'on se trouve en face d'une affection où il y a une part infectieuse; elle peut, en la faisant disparaître, contribuer à affirmer le diagnostic; nous avons souligné cette propriété à propos d'un néo du col que compliquait une paramétrite et où l'on put séparer la part qui revenait à l'infection de celle qui revenait à la néoplasie.

B) ETUDE DES ECHECS

Beaucoup d'échecs sont survenus au début de cette thérapeutique, alors que les contingents alloués étaient encore faibles, et nous avons vu que dans certains cas, il fallait incriminer une insuffisance de dose. D'autres cas sont dûs à une erreur d'indication, la pénicilline étant appliquée à une affection à germe résistant, par exemple péritonite généralisée à germes intestinaux, ou infection grave ayant nécessité le traitement d'urgence, avant le contrôle bactériologique. Ces échecs s'expliquent aisément.

Mais essayons d'interpréter les échecs réels, c'est-à-dire les cas où la pénicilline fut appliquée avec des doses correctes à des affections dont les germes étaient reconnus sensibles et qui ne donna pas ce qu'on était en droit d'attendre d'elle. Quatre facteurs sont à incriminer :

a) *Facteur anatomo-pathologique.*

Il découle de l'activité propre de la pénicilline, dont l'effet antibiotique s'exerce principalement sur les germes en voie de division active, restant par contre sans aucune action sur les toxines qu'ils libèrent. D'où l'intérêt de l'appliquer précocement avant que ne soient déclarés les graves phénomènes d'imprégnation toxémique qui assombrissent le pronostic vital. D'autre part, dans les foyers enkystés dont l'évolution est torpide, les germes ne sont pas en voie de division active, et la barrière de tissus mal vascularisés, empêchent la pénicilline d'arriver jusqu'à eux en quantité suffisante; nous l'avons remarqué à propos des ostéomyélites chroniques, des pyosalpinx et des fistules, en insistant sur l'institution d'un traitement curatif par infiltration locale, chaque fois que cela est possible, faute de quoi on court à un échec.

b) *Facteur terrain.*

Il est lié lui aussi à l'action de la pénicilline, qui agit sur les germes pathogènes ayant résisté à la lyse, par bactériostases, avec formation à partir d'eux de micro-organismes géants non pathogènes (germes persistants de Bigger) qui peuvent reprendre leur virulence, ce qui explique les récidives tardives survenues après une courte période de latence simulant la guérison après cessation du traitement, et justifie les cures de pénicilline intermittentes, par

vagues successives, ou l'association de sulfamides, au sevrage du traitement pénicilliné.

Dans ces cas, la pénicilline avait joué son rôle qui est de supprimer la virulence du germe et c'est à l'organisme qu'il incombait de se débarrasser de cet hôte momentanément réduit à l'impuissance par le jeu de la phagocytose; or, cette phase de destruction est parfois insuffisante, c'est pourquoi il convient dans certains cas de modifier le terrain par des médicaments leucogènes (vaccins divers, stimulants de la leucocytose).

c) Facteur biologique.

Dans certains cas, il conviendrait peut-être d'incriminer une pénicillinorésistance acquise d'un germe de la série pénicillino-sensible; ceci a été observé pour le gonocoque. Peut-être pourrait-on expliquer ainsi certains échecs dans le cas d'affections à staphylocoques, ces derniers se montrant parfois rétifs au traitement pénicilliné dont les résultats sur eux sont parfois variables et imprévisibles. A moins qu'il ne s'agisse de race microbienne différent beaucoup plus résistante que la souche expérimentée par Fleming.

Remarquons aussi que l'association microbienne dans les plaies anfractueuses, terrains de choix pour le développement des germes associés, et par conséquent des anaérobies, facilite la pénicillino-résistance, et nous voyons toute la gravité des conséquen-

ces d'un acte chirurgical incomplet (KLISOWSKI, même référence).

d) Facteur thérapeutique.

La pénicilline n'est pas une; elle est composée d'un mélange en proportion variable de quatre ou même sept variétés de structures chimiques différentes. Parmi les substances isolées, la variété X semble avoir une puissance antibactérienne plus élevée et une élimination rénale plus lente que les autres. La pénicilline G, prédominante avant 1944 dans le produit commercial, semble être supérieure dans le traitement du Tréponème. C'est cette variété dont le Docteur Vincent DUVIGNEAUD vient de faire la synthèse à New-York.

Son procédé, encore plus onéreux que l'extraction de la moisissure sera rapidement perfectionné, pense-t-il, et permettra de mettre la pénicilline à la portée des plus pauvres. On fabrique à l'heure actuelle, en France, une pénicilline G à peu près pure, concentrée, thermostable, indolore à l'injection (type Spécilline G). On connaît aussi une variété F.

La variété K est la moins active, en particulier sur le streptocoque, le pneumocoque, le spirochète. Ce fait tiendrait à ce qu'elle est rapidement détruite par l'organisme. Or, c'est la souche Q 176, provenant de l'irradiation du *penicillium chrysogenum*, souche qui a contribué au dévelop-

pement de la production industrielle de la pénicilline aux U. S. A., depuis 1944) qui est la cause de l'augmentation de la variété F et de la variété K. Quand le pourcentage d'un produit en variété K est important, il faudrait doubler ou tripler la dose d'unités employées. Ces raisons peuvent peut-être expliquer les échecs dont la cause est restée obscure. Actuellement, les laboratoires sont obligés d'indiquer sur les flacons le pourcentage du produit en pénicilline K.

IV. INDICATIONS A LA PENICILLINE

1° Au point de vue bactériologique : parmi les infections chirurgicales qui seules nous occupent ici, la pénicilline est indiquée dans les affections à germes pénicillino-sensibles : le staphylocoque, le streptocoque, le gonocoque, le pneumocoque et les anaérobies. On peut la négliger dans tous les autres cas, elle doit toujours être mise en œuvre dans les cas de sulfamido-résistances.

2° Au point de vue histopathologique :

— Inflammation aigüe à la phase de congestion, c'est l'indication majeure;

— Septicémie;

— Abcès collecté après évacuation du pus.

3° Au point de vue clinique :

A) Indications absolues.

a) Curatives.

— Septicémies graves : la septicémie à staphylocoque est un des triomphes de la pénicillinothérapie qui a transformé le pronostic vital de cette affection;

— Infections post-abortum graves ou sulfamido-résistantes;

— Ostéomyélites aigües;
— Arthrites aigües;
— Infections pelviennes et annexielles graves;
— Gangrènes humides et brûlures infectées;
— Localisations cutanées graves à staphylocoque (furoncles, anthrax) et à streptocoque (érysipèles, phlegmons diffus).

b) Préventives.

— Fractures ouvertes et plaies articulaires;
— Plaies du thorax;
— Chirurgie osseuse;
— Chirurgie rectale et colique nécessitant d'importants décollements;
— Chirurgie plastique et réparatrice.

B) Indications relatives.

— Plaies des parties molles;
— Suppurations chroniques;
— Fistules post-opératoires;
— Collections suppurées;
— Péritonites et plaies de l'abdomen.

C) Indications suivant les circonstances.

Autrefois, réservée aux affections graves après échec des sulfamides; depuis, de nouvelles techniques de fabrication et d'utilisation sont apparues et ces réserves n'ont plus de raison d'être, la pénicilline étant devenue d'utilisation courante.

CONCLUSION

En résumé, la pénicilline est un anti-infectieux à activité essentiellement bactériostatique, dont le domaine est limité à une série d'indications bien déterminées et dont l'action est surtout locale; il ne faut pas lui demander plus qu'elle ne peut donner.

Une telle définition pourrait s'appliquer aux sulfamides, c'est la raison pour laquelle l'association de ces deux produits, pour une affection mono-microbienne, sensible à l'un et à l'autre traitement, nous semble complètement inutile; leur choix respectif doit être dominé par des raisons de gravité, de possibilité d'application ou de terrain; la pénicilline étant encore essentiellement une thérapeutique réservée aux cas graves et aux malades fragiles au point de vue rénal ou hépatique, alors que les sulfamides moyennant quelques précautions préalables prises vis-à-vis de leur toxicité, sont très utiles en pratique courante de clientèle.

Néanmoins, pour des affections polymicrobiennes, dont certains germes sont plus sensibles à l'un

ou à l'autre produit, l'association est à conseiller; on possède à ce sujet des tables d'efficacité; il semble que la meilleure synergie thérapeutique sulfamide-pénicilline, soit représentée par le couple : pénicilline sulfaméthyldiazine (Sumédine, Adiazine), qui sont des sulfamides à élimination lente à concentration élevée et persistante dans le sang, très actives et bien tolérées.

D'autre part, certains germes résistants aux deux médicaments peuvent devenir sensibles à leur association. Il semble que ce soit le cas de l'entérocoque (R. Martin, Fiche médicale, avril 1947. 31. Sulfamides et pénicilline).

Les gains obtenus par rapport aux sulfamides sont donc :

— L'atoxicité;

— Le rayon d'action plus étendu (sulfamido-résistance : gonocoque, spirochète, anaréobies) ;

— Efficacité supérieure dans certaines infections, en particulier : staphylocoque.

La découverte de la pénicilline avait rejeté momentanément dans l'ombre, les brillants succès à l'actif de la jeune et déjà vieille sulfamidothérapie.

Mais on s'aperçut vite que presque toutes les infections qui résistaient à l'un des traitements, en particulier infections à Eberth, à colibacilles, à ba-

cilles de KOCH, à LOEFLER, étaient aussi résistantes à l'autre.

Même le staphylocoque s'est incliné, mais n'a pas été vaincu par la pénicilline.

D'autre part, on a vu qu'il fallait parfois associer à la pénicilline une thérapeutique leucogène, quand les défenses de l'organisme se révélaient insuffisantes et la sérothérapie, à laquelle elle ne saurait se substituer dans la lutte contre les toxines.

Néanmoins, la pénicilline qui a déjà un passé glorieux, nous fait présager un avenir encore plus prometteur.

Déjà ces deux inconvénients majeurs : fragilité et élimination rapide ont été vaincus; bientôt tout comme nous possédons une gamme variée de sulfamides dont les actions et la toxicité sont différentes, nous possèderons une gamme de pénicillines synthétiques qui ressereront les limites des indications en concentrant l'action de tel ou tel produit vis-à-vis de telle ou telle affection.

A côté d'elle, se développe aussi toute une gamme de mycothérapie dont on est en droit d'attendre de merveilleuses révélations. Ainsi s'augmente de jour en jour l'arsenal anti-infectieux où le médecin puise dans sa lutte contre le microbe.

Vu, le Président de Thèse : *Vu, le Doyen :*

J. DUCUING. CALVET.

Toulouse, le 27 Juin 1947

Vu et permis d'imprimer.

Le Recteur de l'Université de Toulouse :

DOTTIN.